

# **STABLE EYE LOTION CONTAINING SOLUBILIZED VITAMIN A AND HAVING LOW STIMULATION TO EYE**

Publication number: JP6340525

Publication date: 1994-12-13

Inventor: KOIDE MISAO; HOZUMI SAKAE

Applicant: LION CORP

Classification:

- International: A61K9/08; A61K31/07; A61K47/14; A61K47/24;  
A61P27/02; A61K9/08; A61K31/045; A61K47/14;  
A61K47/24; A61P27/00; (IPC1-7): A61K31/07;  
A61K9/08; A61K47/14; A61K47/24

- European:

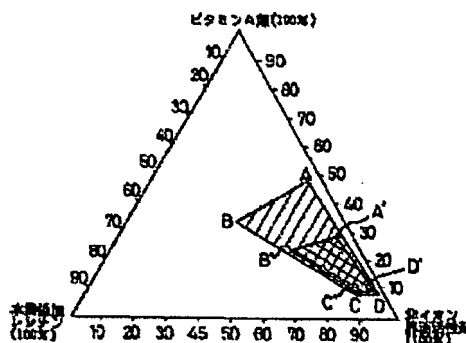
Application number: JP19930157822 19930602

Priority number(s): JP19930157822 19930602

Report a data error here

## **Abstract of JP6340525**

**PURPOSE:** To prepare an eye lotion capable of improving the aging stability of vitamin A compounds and decreasing the stimulation to the eye. **CONSTITUTION:** This eye lotion containing solubilized vitamin A compound is produced by compounding a vitamin A compound, a hydrogenated lecithin such as hydrogenated soybean lecithin and a nonionic surfactant such as polyoxyethylene hardened castor oil higher fatty acid ester and polyoxyethylene sorbitan higher fatty acid ester at ratios falling in the shadowed region encircled by the lines connecting the points A, B, C and D on the triangular diagram shown by the figure.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-340525

(43) 公開日 平成6年(1994)12月13日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/07	ABL	9454-4C		
9/08	V	9455-4C		
47/14	G	7433-4C		
47/24	G	7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-157822

(22) 出願日 平成5年(1993)6月2日

(71) 出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 小出 操

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 穂積 栄

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

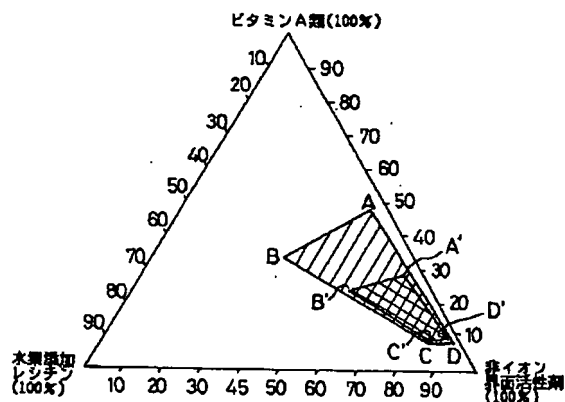
(74) 代理人 弁理士 白村 文男

(54) 【発明の名称】 安定な低眼刺激性ビタミンA類可溶化点眼剤

(57) 【要約】

【構成】 ビタミンA類、水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン等の水素添加レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤を図1に示した三角図表上の点A、B、C及びDを結んでできる斜線領域の割合で配合したビタミンA類可溶化点眼剤。

【効果】 ビタミンA類の経時での安定性を向上させるのみならず、眼に対する刺激性をも低減することができる。



#### 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンA類、水素添加レシチン、非イオン界面活性剤を図1に示した三角図表上の点A、B、C及びDを結んでできる斜線領域の割合で配合したことを特徴とするビタミンA類可溶化点眼剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ビタミンA類を可溶化配合した点眼剤に関し、更に詳しくは、水素添加レシチン、非イオン界面活性剤及びビタミンA類の3者を特定の割合で配合することにより、ビタミンA類の経時での分解を防止するのみならず、眼に対する刺激性をも低減したビタミンA類可溶化点眼剤に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】ビタミンA油、ビタミンA脂肪酸エステルなども含めてビタミンA類は、人間または動物の正常な視覚の維持機能を有し、その欠乏により夜盲症、角結膜乾燥症などを引き起こすため、眼にとって必須の脂溶性ビタミンである。一方、このように眼に有用なビタミンA類は、水に対する溶解性が著しく低いため水性点眼剤として用いる場合、従来より、非イオン界面活性剤等により可溶化することが不可欠であった。しかし、可溶化剤として繁用される非イオン界面活性剤のみを配合した水性点眼剤においては、以下の欠点ないしは問題点があった。

① ビタミンA類の経時での分解、特に酸化による分解を、抗酸化剤など他の添加剤を更に配合することなしに、十分に防止することが困難である。

② 第4級アンモニウム型カチオン界面活性剤を代表とする防腐剤などの他の配合成分に起因する眼刺激感が生じた場合に、その低減を図ることが不可能である。

これらの点を一部考慮した提案としては、特開平4-270218号公報等が挙げられるが、ビタミンA類を可溶化配合した点眼剤において、ビタミンA類の経時での安定性が良好で、しかも眼に対する刺激性を極めて低減したものは、全く見い出されていなかった。

##### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、ビタミンA類を可溶化配合した点眼剤において、単にビタミンA類の経時での安定性を向上することのみならず、眼に対する刺激性をも低減することを目的とする。

##### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ビタミンA類可溶化点眼剤において、ビタミンA類の安定性向上および眼に対する刺激性の低減を目的として鋭意研究を行った結果、可溶化助剤である水素添加レシチン、可溶化剤である非イオン界面活性剤及びビタミンA類を特定の割合で配合することにより、ビタミンA類の経時での安定性が極めて高く、しかも眼に対する刺激性の低いビタミンA類可溶化点眼剤が得られることを見出し、本

発明を完成した。即ち、本発明のビタミンA類可溶化点眼剤は、水素添加レシチン、非イオン界面活性剤及びビタミンA類を図1に示した三角図表上の点A、B、C及びDを結んでできる斜線領域で表わした範囲の特定の割合で配合したことを特徴とする。更に、より好ましい効果の範囲は、同三角図表上の点A'、B'、C'及びD'を結んでできる二重網目領域で表わした特定の範囲である。

##### 【0005】

【発明の実施態様】本発明の第一の必須成分であるビタミンA類とは、ビタミンAそれ自体の他に、ビタミンA油等のビタミンA含有混合物、ビタミンA脂肪酸エステル等のビタミンA誘導体なども含まれる。具体的には、日本ロシュ株式会社製パルミチン酸レチノール170万国際単位(I.U.)が挙げられる。ビタミンA類は、通常点眼剤組成物中に0.003~0.1重量%配合することができ、好ましくは0.01~0.05重量%の範囲である。

【0006】本発明の第二の必須成分である水素添加レシチンとは、レシチンへの水素添加により耐酸化性が向上したものであればよく、具体的には水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン等が挙げられる。水素添加量としては、60%以上のものがビタミンA類の安定化に関して好ましいが、本発明においてはこの限りでない。但し、水素を全く未添加のレシチンでは、ビタミンA類の安定化効果が著しく低下する。上記水素添加レシチンは、リン脂質成分を80%以上含有するものが好ましく、更に、リン脂質成分としてフォスファチジルコリンを80~95%含有するものがより好ましく、この結果ビタミンAの安定化効果がいっそう向上するが、本発明においては、これらに特に限定されるものではない。上述の全ての条件を満足する水素添加レシチンとしては、例えば、日光ケミカルズ株式会社製レシノールS-10E、レシノールY-10E、レシノールS-10EX等がある。水素添加レシチンは、通常点眼剤組成物中に0.001~0.1重量%配合することができ、好ましくは0.003~0.05重量%の範囲である。

【0007】本発明の第三の必須成分である非イオン界面活性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン(p=60)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(p=20)ソルビタンモノオレートがある。尚、pはエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。具体的には日光ケミカルズ株式会社製ニッコールHCO-40、HCO-50、HCO-60、TO-10等がある。非イオン界面活性剤は、通常点眼剤組成物中に0.01~1.0重量%配合することができ、好ましくは0.05~0.2重量%の範囲である。

【0008】本発明の上記3つの必須成分は、図1に示

した三角図表で点A, B, CおよびDで囲まれる斜線領域内の比率で配合されることが必要であり、好ましくは点A', B', C' およびD' で囲まれる二重斜線領域内の比率で配合される。図1の三角図表では、頂点が各成分の100%位置を示し、各点の座標は、(水素添加レシチン、非イオン界面活性剤、ビタミンA類)で表わして以下の通りである。

点A (4. 8, 47. 6, 47. 6)  
 点B (33. 3, 33. 3, 33. 3)  
 点C (8. 3, 83. 3, 8. 3)  
 点D (0. 9, 90. 1, 9. 0)  
 点A' (4. 4, 66. 9, 28. 7)  
 点B' (20. 8, 55. 4, 23. 8)  
 点C' (8. 0, 82. 8, 9. 2)  
 点D' (1. 5, 88. 6, 9. 9)

【0009】また、本発明のビタミンA類可溶化点眼剤には必要に応じて、他のビタミン類、イブシロンーアミノカブロン酸、グリチルリチン酸二カリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ナファゾリン、アスパラギン酸カリウム、硫酸亜鉛、スルファメトキサゾール、アラントインなどの薬剤；塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸エステル類などの防腐剤；塩化カリウム、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどの等張化剤；クエン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、氷酢酸などの緩衝剤；マンニトールなどの糖類；1-メントールなどの香料等を配合することができる。

【0010】本発明のビタミンA類可溶化点眼剤の調製方法は特に問わないが、例えば、ビタミンAアセテート

などのビタミンA類及び水素添加レシチンを、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等の非イオン界面活性剤により水に溶解する。その後、必要に応じてイブシロンーアミノカブロン酸等の薬剤、更にクエン酸などの緩衝剤を加えてpHを調整することにより、ビタミンA類の経時による分解を防止し、しかも眼に対する刺激性をも低減したビタミンA類可溶化点眼剤を得ることができる。

【0011】本発明のビタミンA類可溶化点眼剤のpHは4～9の範囲にあることが好ましく、より好ましくは5～8.5である。点眼剤のpHが上記範囲を外れると、ビタミンA類の経時での安定性が著しく低下し、また、眼に対する刺激性が増進する等の問題が生じる。

【0012】

【発明の効果】本発明によれば、水素添加レシチン、非イオン界面活性剤及びビタミンA類の3者を特定の割合で配合することにより、ビタミンA類の経時での安定性を向上させるのみならず、眼に対する刺激性をも低減することができる。

【0013】

【実施例】

実施例1～2及び比較例1～3

表1に示す処方の点眼剤を調製し、容器に充填し、眼に対する刺激性及びビタミンAパルミテートの経時での安定性を評価し、同表にその結果を示した。また、点眼剤のpHはリン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムで5.5に、浸透圧は塩化ナトリウムで290mOsmにそれぞれ調整した。

【0014】

【表1】

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3
配合量(g/100ml)：					
ビタミンAパルミテート	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
水素添加大豆レシチン*	0.005	0.015	—	0.025	0.04
ポリオキシエチレン(20)	0.1	0.1	0.1	0.4	0.1
ソルビタンモノオレエート					
10%塩化ベンザルコニウム液	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
蒸留水	適量	適量	適量	適量	適量
三角図表の座標位置：					
水素添加大豆レシチン	4.0	11.1	0	5.6	25.0
ポリオキシエチレン(20)	80.0	74.1	83.3	89.9	62.5
ソルビタンモノオレエート					
ビタミンAパルミテート	16.0	14.8	16.7	4.5	12.5
評価結果：					
眼に対する刺激性	○	○	△	×	○
ビタミンAパルミテート	83	81	39	78	26
残存率(%)					

\*日光ケミカルズ レシノールS-10EX

【0015】眼に対する刺激性の評価は、厚生省科学研究所報告(昭和45年)における点眼用保存剤眼粘膜刺激

性試験短期試験方法に準じて行った。表1及び後記表2中の凡例は、以下の通りである。

○：Draize法による平均評点が0点以上2点未満  
 △：Draize法による平均評点が2点以上5点未満  
 ×：Draize法による平均評点が5点以上  
 また、点眼剤中におけるビタミンA類の経時での安定性の評価は、製造直後及び40℃-75%RH2ヶ月保存

後のビタミンA類含量を高速液体クロマトグラフ法を用い測定し、数1によりビタミンA類残存率を算出することによって行った。

【0016】

【数1】

保存後のVA含量

$$\text{ビタミンA類 (VA) 残存率 (\%)} = \frac{\text{製造直後のVA含量}}{\text{数1}} \times 100$$

#### 【0017】実施例3

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)2g、水素添加卵黄レシチン0.1g(日光ケミカルズ レシノールY-10E)、ビタミンAパルミテート0.4g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカプロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。図1の三角図表の座標は、(4.0, 80.0, 16.0)である。本製剤のビタミンAパルミテートの安定性は極めて高く、しかも眼に対する刺激性も低かった。

#### 【0018】比較例5

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3g、ビタミンAパルミテート0.4g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカプロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤のビタミンAパルミテートは経時で著しく分解し、しかも眼に対する刺激性はやや高かった。

#### 【0019】実施例4

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5g、水素添加大豆レシチン(日光ケミカルズ レシノールS-10EX)0.05g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカプロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。図1の三角図表の

座標は、(2.9, 85.7, 11.4)である。本製剤のビタミンAパルミテートの安定性は極めて高く、しかも眼に対する刺激性も低かった。

#### 【0020】比較例6

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5g、ビタミンEアセテート0.05g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカプロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤のビタミンAパルミテートの安定性は低く、眼に対する刺激性も、わずかにあった。

#### 【0021】実施例5

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5g、水素添加大豆レシチン(日光ケミカルズ レシノールS-10EX)0.05g、ビタミンAパルミテート0.2g(170万国際単位)、ビタミンEアセテート0.25gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール0.2g、イブシロン-アミノカプロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。図1の三角図表の座標は、(2.9, 85.7, 11.4)である。本製剤のビタミンAパルミテートの安定性は極めて高く、しかも眼に対する刺激性も低かった。

#### 【0022】比較例7

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)0.2g、卵黄レシチン0.1g(日光ケミカルズ レシノールY-10E)、ビタミンAパルミテート0.4g(170万国際単位)を加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、パンテノール

ル0.2g、イブシロン-アミノカブロン酸10g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを7.0に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤の眼に対する刺激性は低かったが、ビタミンAパルミテートは経時で著しく分解

評価結果：

評価項目	実施例3	比較例5	実施例4	比較例6	実施例5	比較例7
眼に対する刺激性	○	△	○	△	○	○
ビタミンAパルミテート残存率(%)	88	47	86	65	93	38

【図面の簡単な説明】

【図1】水素添加レシチン、非イオン界面活性剤およびビタミンA類の配合比率を示す三角図表である。(水素添加レシチン、非イオン界面活性剤、ビタミンA類)の比率を表わす各点の座標は以下の通りである。

点A (4.8, 47.6, 47.6)  
点B (33.3, 33.3, 33.3)

した。

【0023】尚、実施例3～5及び比較例5～7の眼に対する刺激性及びビタミンAパルミテートの安定性の評価結果一覧を表2に示した。

【0024】

【表2】

点C (8.3, 83.3, 8.3)  
点D (0.9, 90.1, 9.0)  
点A' (4.4, 66.9, 28.7)  
点B' (20.8, 55.4, 23.8)  
点C' (8.0, 82.8, 9.2)  
点D' (1.5, 88.6, 9.9)

【図1】

